

Une dernière question se pose. La rage une fois déclarée peut-elle être combattue par la méthode pastorienne?

Certains faits ont été rapportés, qui semblent entraîner une réponse affirmative. Telle est l'observation de Nivi et Poppi, qui virent disparaître les manifestations rabiques en injectant le vaccin dans les veines. Zagari objecte que le malade avait été mordu à la jambe et qu'il était déjà en traitement depuis vingt jours, le cas n'est donc pas probant. Reprenant la question sur les animaux, Zagari n'a jamais pu sauver les chiens qu'il traitait après apparition des premiers phénomènes rabiques. Des tentatives faites sur 4 hommes atteints de la rage n'eurent pas plus de succès.

Peut-être arrivera-t-on à de meilleurs résultats par une autre méthode, nous voulons parler de la sérothérapie.

Sérothérapie. — C'est à Babès que revient le mérite, au lendemain de la découverte de Richet et Héricourt, d'avoir poursuivi une série de recherches sur la sérothérapie antirabique (1). Bientôt la question était reprise par Tizzoni, Schwarz, Centanni (2), qui apportaient dans le débat des données intéressantes.

Dans leurs premières expériences, Babès et Lepp ont reconnu qu'un chien, après avoir reçu, pendant 6 jours de suite, 5 centimètres cubes de sang d'un chien vacciné, est devenu réfractaire à l'inoculation rabique; le résultat est semblable chez le lapin. Ayant soumis quatre chiens à des morsures rabiques, les auteurs en gardèrent deux comme témoins; ceux-ci succombèrent en 16 et 28 jours; les deux autres reçurent, pendant 7 jours, du sang de vacciné; l'un mourut tardivement, l'autre résista. Cette action favorable du sang dépend probablement d'un pouvoir qu'on peut mettre en évidence en dehors de l'organisme; Babès et Cerchez, Tizzoni et Schwarz ont établi, en effet, que du sang ou du sérum d'un chien vacciné laissé, pendant plusieurs heures, en contact avec du virus rabique, lui fait perdre ses propriétés pathogènes. Cette action semble due à une globuline, qui est soluble dans la glycérine, précipite par le sulfate de magnésie et par l'alcool, et ne traverse pas la membrane du dialyseur (Tizzoni et Schwarz).

En se servant d'animaux fortement immunisés, on peut arriver à préparer un sérum d'une activité très grande: celui de Tizzoni et Centanni paraît, sous ce rapport, répondre à toutes les exigences: il est prophylactique au titre de 1/25 000 pour une inoculation de virus rabique pratiquée 24 heures plus tard: autrement dit, il suffit de 0 cc. 04 pour donner l'immunité à un lapin de 1 kilogramme; le titre tombe à 1/100 pour le virus fixe. Quand il s'agit de traiter des animaux déjà inoculés, il faut employer des doses de 6 à 8 fois plus élevées; mais ces doses ne sont pas encore excessives, puisque pour un homme elles ne dépasseraient pas 20 ou 25 grammes.

(1) BABÈS et LEPP, Recherches sur la vaccination antirabique. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1889, p. 584. — BABÈS et CERCHEZ, Exp. sur l'atténuation du virus rabique fixe. *Ibid.*, 1891, p. 625. — BABÈS et TALASESCU, Études sur la rage. *Ibid.*, 1894, p. 454. — BABÈS, Sur la transmission des propriétés immunisantes par le sang des animaux immunisés. *Archives des Sciences médicales*, 1896, n° 1 et 2.

(2) TIZZONI et SCHWARZ, Il siero di sangue di animali vaccinati contro la rabbia nella immunità et nella cura di quella malattia. *La Riforma medica*, 1891. — La prophylaxie et la guérison de la rage par le sang des animaux vaccinés. *Annales de micrographie*, 1892. — TIZZONI et CENTANNI, Modo di preparare il siero antirabico ad alto potere curativo e metodo di determinare la potenza. *Atti della Reale Accademia delle Scienze dell' Istituto di Bologna*, 10 fév. 1895.

Il y aurait donc avantage à substituer la méthode sérothérapique à la méthode pastorienne dans les cas où il faut agir rapidement. C'est la conclusion des différents auteurs qui se sont occupés de la question, de Babès notamment qui, dès 1891, a eu recours à cette thérapeutique et l'a employée avec succès chez des hommes qui avaient été mordus par des loups enragés. Seulement dans les cas tout à fait graves, on pourrait avoir recours au sang d'hommes immunisés; car il semble démontré que le sang est plus actif quand il provient d'individus de même espèce.

Voilà donc une voie ouverte à toute une série de recherches d'un puissant intérêt pratique.

CHAPITRE IV

TUBERCULOSE

La tuberculose est une maladie infectieuse, spécifique, contagieuse et inoculable, se présentant, au point de vue anatomique et clinique, sous les aspects les plus divers, mais relevant, dans tous les cas, du même parasite microbien, le bacille de Koch.

Historique. — La tuberculose, ou tout au moins sa manifestation la plus fréquente, la phtisie pulmonaire, semble avoir été observée dès la plus haute antiquité; mais, connue seulement par les symptômes qu'elle détermine, elle fut confondue, depuis Hippocrate jusqu'à la fin du xvii^e siècle, avec la plupart des maladies consomptives.

L'étude anatomo-pathologique, commencée par Plater (1), continuée par Bonet, Morton, Sauvages, s'enrichit d'importantes observations grâce aux recherches de Baillie (2), de Vetter et surtout de Bayle (3). Mais il était réservé au génie de Laennec (4) de donner de la tuberculose une description exacte, de la séparer des autres maladies, de montrer son unicité sous ses aspects divers, de rapprocher et d'identifier les tubercules isolés et les infiltrations, de créer enfin, par la découverte de l'auscultation, le diagnostic des maladies de la poitrine.

Attaquée violemment par Broussais, la doctrine de Laennec allait se trouver vérifiée par les observations de Louis (5) et d'Andral (6), elle semblait même confirmée par les recherches histologiques de Lebert (7), qui décrivit le prétendu élément spécifique du tubercule, le corpuscule tuberculeux. La conception

(1) FELICIS PLATERI, Praxeos de cognoscendis, etc. Basileæ, 1656.

(2) BAILLIE, The morbid human Anatomy of some of the most important part of the human body. Londres, 1795.

(3) BAYLE, Recherches sur la phtisie pulmonaire. Paris, 1810.

(4) LAENNEC, Art. Anatomie pathologique. *Dict. des Sciences méd.* en 60 vol., t. II, 1811. — Traité de l'auscultation médiate et des maladies des poumons et du cœur. 1^{re} éd., 1819; 2^e éd., 1826.

(5) LOUIS, Recherches anatomo-pathologiques sur la phtisie, 1825.

(6) ANDRAL, Clinique médicale, t. III, 1826. — Précis d'anatomie pathologique, 1829.

(7) LEBERT, Recherches microscop. et physiolog. sur la tuberculisation. *Comptes rendus*, 1844.

erronée de Lebert fut bien vite renversée, mais l'étude microscopique des lésions tuberculeuses eut tout d'abord une influence fâcheuse; elle jeta une confusion considérable dans l'histoire de la tuberculose et sembla à un moment devoir détruire à jamais l'œuvre uniciste de Laennec. Par une coïncidence curieuse, la dualité de la tuberculose fut affirmée presque en même temps en Allemagne, par Reinhardt (1), Virchow (2) et Niemeyer (3), en France par Empis et Robin (4). Mais, tandis que les savants allemands ne regardaient comme tuberculeuses que les granulations et faisaient des masses caséuses une transformation de produits inflammatoires, Empis arrivait à une conception tout opposée; la pneumonie caséuse représentait le vrai type des lésions tuberculeuses; la tuberculose miliaire aiguë devint une maladie spéciale, la granulie. Du livre d'Empis il restera une description clinique remarquable; mais sa conception théorique devait être rapidement abandonnée. Il n'en fut pas de même de la doctrine de Reinhardt, qui rallia nombre de médecins éminents.

C'était au nom de l'histologie qu'on avait démembré l'histoire de la tuberculose : ce fut au nom de l'histologie qu'on revint aux théories unicistes avec les travaux de Grancher (5), de Thaon (6) et de Charcot (7) : « un nodule de pneumonie caséuse, dit Grancher, a la même structure que la granulation tuberculeuse. »

Déjà, avant les recherches microscopiques, la pathologie expérimentale avait commencé à rétablir l'unité de la tuberculose. En 1866, Villemin (8) démontra l'inoculabilité du tubercule, découverte immense qui passa inaperçue à cette époque, au moins en France, ou ne souleva que des incertitudes et des contradictions. Il faut lire les discussions qui eurent lieu à l'Académie de médecine à la suite de la communication de Villemin : c'est l'exemple le plus saisissant de l'opposition systématique qui accueille toute idée nouvelle. Pourtant, en Allemagne, Klebs, Cohnheim, Baumgarten, reprenaient la question; en France, M. Chauveau démontrait l'inoculabilité de la tuberculose par ingestion; Lebert établissait que l'inoculation des masses caséuses est suivie d'une éruption de granulations miliaires, enfin H. Martin (9) faisait voir que seul le tubercule est inoculable en série; ce caractère n'était pas parfait; il ne démontrait nullement la nature spécifique des lésions, mais seulement leur origine parasitaire. Le résultat avait pourtant une grande importance; restait à dégager quelle était la cause de cette inoculabilité, c'est-à-dire à découvrir l'agent de la tuberculose.

Buhl, Klebs, Toussaint, décrivent divers microbes, mais le bacille de la tuberculose, entrevu par Baumgarten, fut isolé et cultivé pour la première fois

(1) REINHARDT, Uebereinstimmung der Tuberkelablagerung mit den Entzündungsprodukten. *Charité-Annalen*, 1850.

(2) VIRCHOW, Pathologie cellulaire (Trad. Picard). Paris, 1861.

(3) NIEMEYER, Klinische Vorträge über die Lungenschwindsucht. Tübingen, 1867.

(4) EMPIS, De la granulie. Paris, 1865.

(5) GRANCHER, Étude sur le tubercule et la pneumonie caséuse. *Archives de physiologie*, 1872. — Unité de la phtisie. *Thèse de Paris*, 1875.

(6) THAON, Recherches sur l'anat. path. de la tuberculose. Paris, 1875.

(7) CHARCOT, Leçons rédigées par Hanot. *Revue mensuelle*, 1878.

(8) VILLEMIN, Causes et nature de la tuberculose. *Bull. Acad. de méd.*, 1866. — Études sur la tuberculose. Paris, 1868.

(9) H. MARTIN, Recherches anat.-path. et expér. sur le tubercule. *Thèse de Paris*, 1879. — Recherches sur les propriétés infectieuses du tubercule. *Archives de physiologie*, 1881.

par R. Koch (1), qui annonça sa découverte, le 24 mars 1882, à la Société de physiologie de Berlin.

Dès lors, l'histoire de la tuberculose entra dans une nouvelle voie; on reconnut que le même bacille donnait naissance aux lésions les plus diverses, et qu'il fallait lui attribuer un certain nombre d'altérations classées jusqu'alors parmi les scrofules.

Un nouveau problème surgit aussitôt : quelle place devait-on assigner à la scrofule? fallait-il lui laisser une autonomie à côté de la tuberculose et, dans ce cas, quelles étaient ses limites? fallait-il au contraire la supprimer d'une façon complète et définitive? Autant de questions qui ont été bien diversement résolues et sur lesquelles l'accord ne semble pas près de se faire. Peut-être les contradictions tiennent-elles à ce qu'on n'a pas suffisamment délimité le sujet ni cherché à donner de la scrofule une définition précise.

Qu'on ouvre le livre de Bazin (2), on y trouvera la description de bien des lésions manifestement tuberculeuses, telles que la méningite. Sans tomber dans une pareille exagération, la plupart des auteurs font rentrer dans la scrofule deux processus différents : d'une part des tuberculoses locales, relevant probablement de microbes atténués, comme tendent à le démontrer les expériences de M. Arloing et qu'il faut placer définitivement à côté des autres manifestations de l'infection tuberculeuse; et, d'autre part, un tempérament spécial, un état particulier de la nutrition ou, si l'on veut, une diathèse : c'est à cette modalité nutritive spéciale qu'on doit réserver le nom de scrofule. La scrofule sera donc décrite à propos des diathèses. Les localisations de la tuberculose seront étudiées dans d'autres chapitres de cet ouvrage, particulièrement dans celui qui est consacré à la phtisie pulmonaire; on y trouvera aussi l'historique complet de la question. Nous n'avons ici qu'à présenter quelques considérations générales sur le bacille de Koch, sur les causes et l'anatomie pathologique de la tuberculose et à indiquer brièvement les aspects que peut revêtir cette infection chez l'homme et chez les animaux.

Morphologie et biologie du bacille. — Caractères des cultures. — Le microbe de la tuberculose humaine est un bacille, dont la culture est assez difficile à réaliser. Koch conseille l'emploi du sérum sanguin liquide ou gélatinisé; il se sert de tubes ou mieux de petits godets de verre plats, où l'on introduit le sérum de manière à former une couche haute de 1 ou 2 centimètres et que l'on recouvre d'un couvercle fermant bien; le liquide est ensuite stérilisé et solidifié. Après ensemencement, les tubes ou les godets sont placés dans une étuve réglée à 37 degrés. Au delà de 58 degrés, le développement est moins actif; il s'arrête à 42 degrés; à 50 degrés la végétation est très faible.

Pour obtenir des cultures pures, un bon procédé consiste à inoculer un cobaye avec de la tuberculose humaine; au bout de 5 semaines, on tue l'animal; on enlève un tubercule dans le foie ou dans la rate; on le broie soigneusement avec une baguette de verre stérilisée, puis on l'étend sur un tube de sérum gélatinisé. Après 10 ou 15 jours on voit apparaître des colonies qui, vers la fin de la troisième semaine, se présentent sous un aspect assez spécial (fig. 8) : ce sont de petites taches blanchâtres ou jaunâtres, bien isolées, non brillantes,

(1) R. KOCH, Die Ätiologie der Tuberculose. *Berl. klin. Wochenschrift*, 1882 et *Mitteilungen aus dem Kais. Gesundheitsamte*. Berlin, 1884.

(2) BAZIN, Leçons sur la scrofule, 2^e éd., 1861.

formées par des pellicules sèches et écailleuses qui n'adhèrent que faiblement au milieu de culture. En reportant une pellicule dans un autre tube et la frottant énergiquement sur la surface nutritive, on voit la végétation débiter vers le dixième jour; souvent les grains finissent par se réunir et, au bout d'un mois, forment des membranes assez denses et assez épaisses.

On peut aussi, comme l'ont montré Koch et Kitasato, avoir d'emblée une culture pure avec les expectorations. Il faut prendre un crachat nummulaire, laver sa surface et semer une parcelle de son intérieur. Les cultures ainsi obtenues sont plus humides et plus luxuriantes.

En se servant du sérum liquide, Koch a vu la végétation se faire sous forme d'une pellicule occupant la surface libre, mais se fendillant et tombant au fond du tube dès qu'on l'agitait.

On a essayé de remplacer le sérum par d'autres milieux nutritifs. Makins se serait bien trouvé du liquide de l'hydrocèle solidifié. MM. Nocard et Roux (1) ont employé des bouillons et de la gélose additionnés de 4 à 5 pour 100 de glycérine neutre. En se servant de ce milieu, les auteurs ont obtenu des cultures extrêmement abondantes; toute la surface nutritive est recouverte d'une masse épaisse, mamelonnée et grise; le développement se fait très vite, et les colonies sont déjà visibles au bout de 4 jours. Dans le bouillon contenant 5 à 8 pour 100 de glycérine, il se produit une membrane épaisse, occupant la surface du liquide, ou bien d'abondants flocons qui tombent au fond du vase. Malheureusement ces cultures ont eu pour point de départ un tubeensemencé avec de la tuberculose du faisan. A l'époque où MM. Nocard et Roux ont publié leurs recherches, on croyait que la tuberculose des oiseaux était identique à celle des mammifères et particulièrement à celle de l'homme; aussi ces cultures ont-elles servi à un grand nombre d'expériences poursuivies dans notre pays. Tous les résultats obtenus ne peuvent s'appliquer qu'aux gallinacés; car on sait aujourd'hui que la tuberculose aviaire est due à une variété différente de celle qu'on trouve chez l'homme, résistant beaucoup plus aux causes de destruction, ayant une végétabilité plus énergique, mais n'ayant pas le même pouvoir pathogène, au moins pour le cobaye. Dans beaucoup de travaux l'origine de la culture n'a pas été indiquée: de là des contradictions et des confusions qui viennent obscurcir l'histoire bactériologique de la tuberculose.

L'adjonction de la glycérine aux matières nutritives ne constitue pas moins un progrès très réel; la tuberculose humaine peut aussi se développer sur les milieux solides ou liquides ainsi préparés. C. Fränkel (2) parle d'une culture semée sur agar glyciné et ayant pour origine un tube de sérum fourni par Koch; c'était le cent septième ensemencement.

Straus et Gamaleïa (3) ont décrit avec grand soin les caractères que présentent

(1) NOCARD et ROUX, Sur la culture du bacille de la tuberculose. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1887.

(2) C. FRÄNKEL, *Grundriss der Bakterienkunde*, III. Aufl., Berlin, 1890.

(3) STRAUS et GAMALEÏA, Recherches expérimentales sur la tuberculose. *Archives de médecine exp.*, 1891.

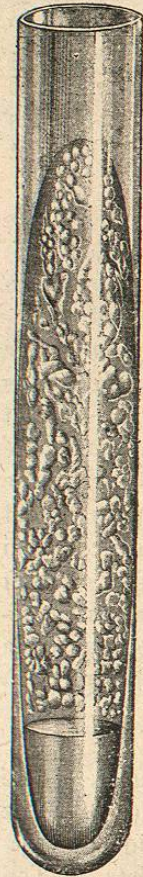


FIG. 8.
Culture de tuberculose sur sérum sanguin gélatinisé.

les cultures de tuberculose humaine sur gélose glycinée: c'est un enduit blanchâtre, hérissé d'une foule de petites saillies verruqueuses; la surface de la culture demeure toujours sèche, terne et mate; les cultures de la tuberculose aviaire sont humides, grasses, plissées et molles.

Dans le bouillon glyciné, le développement se fait sous forme d'un voile assez épais et le milieu reste toujours clair.

La glycérine peut être remplacée par de la glycose, de la saccharose, de la lactose, du glycogène, de la dextrine. Toutes ces substances se transforment partiellement en alcool, ce qui donne aux cultures une odeur de fruit; une partie sert à former la cellulose qu'on trouve dans le protoplasma des bacilles. Hammerschlag, à qui nous devons ces résultats, fait remarquer que les matières sécrétées par le bacille tuberculeux n'arrêtent pas son développement. Si l'on filtre une culture ancienne et qu'on l'ensemence de nouveau, le bacille se développe aussi bien que dans un milieu neuf. C'est un résultat différent de celui qu'on obtient avec la plupart des autres microbes.

Le bacille de la tuberculose se cultive facilement sur les tranches de pommes de terre¹, surtout quand on les a fait tremper, avant de les stériliser, dans de l'eau glycinée à 5 p. 100. Le milieu convient si bien au bacille, qu'on obtient d'emblée des cultures en y semant des produits tuberculeux naturels. D'autres légumes, tels que les radis blancs, les radis noirs, les choux raves constituent encore des bons milieux de culture.

En examinant, à un grossissement de 80 ou 100 diamètres, une colonie développée sur le sérum, on voit qu'elle est formée d'une masse centrale d'où s'échappent de petites lignes fines, onduleuses, plusieurs fois coudées. En faisant des préparations par impression, c'est-à-dire en appliquant sur la colonie une lamelle et en l'enlevant avec soin de façon à ne pas étaler les bacilles, on peut se rendre compte de l'arrangement que présentent les microbes dans une colonie; au centre, les bâtonnets sont tassés et enchevêtrés; dans les lignes rayonnantes, ils sont disposés longitudinalement, leur grand axe étant dans la direction de la colonie; les bacilles ne sont pas accolés, mais séparés les uns des autres ou plutôt réunis par une substance qui les agglutine (Koch).

Morphologie du bacille. — Le bacille de la tuberculose se comporte d'une façon assez spéciale vis-à-vis des matières colorantes: tout le monde connaît aujourd'hui le procédé d'Ehrlich (2), qui permet de le distinguer dans les tissus, les humeurs, les crachats (fig. 18) et de le différencier des autres microbes (sauf celui de la lèpre). Cette méthode est basée sur le fait suivant: le microbe coloré par une couleur d'aniline, soit à chaud, soit à froid, après un séjour prolongé dans des bains colorants, résiste à l'action décolorante de l'acide nitrique au tiers.

Ainsi coloré, le bacille se présente sous l'aspect de petits bâtonnets, dont la longueur varie de 2 à 10 μ , et oscille généralement entre 3 et 4, la largeur de 0,5 à 0,5. Dans les cultures, les bacilles sont un peu plus petits que dans les crachats, leur volume est uniforme; pourtant on voit parfois des renflements ovoïdes qui seraient en rapport avec la présence de spores. Les bâtonnets sont

(1) PAWLOWSKY, Culture des bacilles de la tuberculose sur la pomme de terre. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888.

(2) EHRLICH, *Deutsche med. Wochenschrift*, 1882. — Beiträge zur theorie der Bacillenfarbung. *Charité-Annalen*, 1886.